

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Трикомбия, 20 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: железа [III] гидроксид сахарозный комплекс.

1 мл раствора содержит 333,3–370,4 мг железа [III] гидроксид сахарозный комплекс в пересчете на железо [III] – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Коллоидный раствор темно-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат применяется для лечения железодефицитных состояний в следующих случаях:

- при клинической потребности в быстром восполнении запасов железа;
- у пациентов, которые не переносят пероральные препараты железа или не соблюдают режим лечения;
- при наличии активного воспалительного заболевания кишечника, когда пероральные препараты железа неэффективны.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Для каждого пациента следует индивидуально рассчитывать кумулятивную дозу препарата, которую нельзя превышать.

Расчет дозы

Общая кумулятивная доза препарата, эквивалентная общему дефициту железа (мг), определяется на основании содержания гемоглобина (Hb) и массы тела (МТ). Дозу препарата следует индивидуально рассчитывать для каждого пациента в соответствии с общим дефицитом железа, рассчитанным по нижеприведенной формуле Ганзони, например:

Общий дефицит железа [мг] = масса тела [кг] x (целевое содержание гемоглобина – фактическое содержание гемоглобина) [г/л] x 0,24* + депонированное железо [мг].

При массе тела менее 35 кг:	Целевое содержание гемоглобина = 130 г/л, а количество депонированного железа = 15 мг/кг массы тела
При массе тела 35 кг и больше:	Целевое содержание гемоглобина = 150 г/л, а количество депонированного железа = 500 мг

* Коэффициент $0,24 = 0,0034$ (содержание железа в гемоглобине = 0,34 %) $\times 0,07$ (масса крови $\approx 7\%$ от массы тела) $\times 1000$ (перевод [г] в [мг])

$$\text{Общее количество препарата, которое следует ввести [в мл]} = \frac{\text{Общий дефицит железа [мг]}}{20 \text{ [мг железа/мл]}}$$

Общее количество препарата (мл), которое следует ввести, в зависимости от массы тела, фактического содержания гемоглобина и целевого содержания гемоглобина**:

Масса тела, кг	Общее количество препарата (20 мг железа на мл), которое следует ввести							
	гемоглобин 60 г/л		гемоглобин 75 г/л		гемоглобин 90 г/л		гемоглобин 105 г/л	
	мг Fe	мл	мг Fe	мл	мг Fe	мл	мг Fe	мл
5	160	8	140	7	120	6	100	5
10	320	16	280	14	240	12	220	11
15	480	24	420	21	380	19	320	16
20	640	32	560	28	500	25	420	21
25	800	40	700	35	620	31	520	26
30	960	48	840	42	740	37	640	32
35	1260	63	1140	57	1000	50	880	44
40	1360	68	1220	61	1080	54	940	47
45	1480	74	1320	66	1140	57	980	49
50	1580	79	1400	70	1220	61	1040	52
55	1680	84	1500	75	1300	65	1100	55
60	1800	90	1580	79	1360	68	1140	57
65	1900	95	1680	84	1440	72	1200	60
70	2020	101	1760	88	1500	75	1260	63
75	2120	106	1860	93	1580	79	1320	66
80	2220	111	1940	97	1660	83	1360	68
85	2340	117	2040	102	1720	86	1420	71
90	2440	122	2120	106	1800	90	1480	74

****При массе тела менее 35 кг:** целевое содержание гемоглобина = 130 г/л

При массе тела 35 кг и больше: целевое содержание гемоглобина = 150 г/л

Для перевода гемоглобина (ммоль) в гемоглобин (г/л) умножьте первое значение на 16.

Если общая необходимая доза превышает максимальную дозированную однократную дозу, ее следует разделить на несколько введений.

Если через 1–2 недели не наблюдается ответа со стороны гематологических параметров, первоначальный диагноз следует пересмотреть.

Расчет дозы для восполнения запасов железа после кровопотери или при сдаче аутологичной крови

Дозу препарата, необходимую для компенсации дефицита железа, можно рассчитать по следующим формулам:

Если количество потерянной крови известно: введение 200 мг железа (10 мл препарата) должно приводить приблизительно к такому же повышению концентрации гемоглобина, что и переливание 1 порции крови (400 мл с концентрацией гемоглобина = 150 г/л).

Количество железа, которое необходимо восполнить [мг] = количество порций потерянной крови x 200 мг

или

Необходимый объем препарата [мл] = количество порций потерянной крови x 10 мл

Если содержание гемоглобина ниже желаемого: формула предполагает, что депо железа пополнять не требуется.

Количество железа, которое необходимо восполнить [мг] = масса тела [кг] x 0,24 x (целевое содержание гемоглобина – фактическое содержание гемоглобина) [г/л].

Пример:

При массе тела = 60 кг и снижении содержания гемоглобина = 10 г/л

=> ~ 150 мг железа необходимо восполнить,

=> необходимо 7,5 мл препарата.

Максимальная переносимая разовая и недельная дозы указаны ниже в пунктах «Стандартные дозы» и «Максимальная переносимая разовая и недельная дозы».

Стандартные дозы

5–10 мл препарата (100–200 мг железа) 1–3 раза в неделю.

Время введения препарата и способ разведения указаны в подразделе «Способ применения».

Максимально переносимая разовая и недельная дозы

Максимальная переносимая доза в сутки, вводимая в виде инъекции не чаще 3 раз в неделю:

- 10 мл препарата (200 мг железа), вводимые в течение минимум 10 минут.

Максимальная переносимая доза в сутки, вводимая в виде инфузии не чаще 1 раза в неделю:

- пациенты с массой тела более 70 кг: 500 мг железа (25 мл препарата), вводимые в течение минимум 3,5 часов.
- пациенты с массой тела 70 кг и менее: 7 мг железа/кг массы тела, вводимые в течение минимум 3,5 часов.

Следует строго придерживаться времени инфузии, указанного в подразделе «Способ применения», даже если пациент не получил максимальной переносимой разовой дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Имеется лишь умеренное количество данных о применении препарата у детей в рамках исследований. В случае клинической необходимости применения не рекомендуется превышать дозу 0,15 мл препарата (3 мг железа) на кг массы тела не чаще 3 раз в неделю.

Время введения препарата и способ разведения указаны в подразделе «Способ применения».

Способ применения

Препарат вводится только внутривенно: путем капельной инфузии, или медленной инъекции, или непосредственно в венозный участок диализной системы.

Перед использованием ампулы следует осмотреть на предмет отсутствия осадка или повреждений. Использовать следует только ампулы с однородным, не содержащим осадка раствором коричневого цвета.

Каждая ампула препарата предназначена исключительно для одноразового использования. Введение препарата должно осуществляться под наблюдением медицинского персонала, имеющего опыт диагностики и лечения анафилактических реакций, в условиях специализированного отделения. Должна быть обеспечена возможность проведения противошоковой терапии, включающая 0,1 % раствор эпинефрина (адреналина), антигистаминные и/или кортикостероидные препараты.

Тест-доза не является надежным прогностическим фактором развития в последующем реакций гиперчувствительности, в связи с чем ее предварительное введение не рекомендуется.

Во время введения препарата и непосредственно после введения пациенты должны находиться под наблюдением врача. При появлении первых признаков анафилактических реакций применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Необходимо наблюдать за каждым пациентом в течение как минимум 30 минут после каждого введения препарата в терапевтической дозе на предмет отсутствия нежелательных явлений.

Внутривенная капельная инфузия

Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс разводится только стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида (NaCl). Разведенный раствор должен быть прозрачным, коричневого цвета. Разведение следует производить непосредственно перед инфузией, а полученный раствор следует вводить следующим образом:

Доза препарата (мг железа)	Доза препарата (мл препарата)	Максимальный объем разведения стерильным 0,9 % раствором NaCl (мл)	Минимальное время инфузии
100	5	100 мл	15 минут
200	10	200 мл	30 минут
300	15	300 мл	1,5 часа
400	20	400 мл	2,5 часа
500	25	500 мл	3,5 часа

Разведение препарата до более низкой концентрации железа недопустимо по причинам, связанным со стабильностью раствора.

Внутривенная инъекция

Препарат может вводиться путем медленной внутривенной инъекции со скоростью 1 мл неразведенного раствора в минуту, и его доза не должна превышать 10 мл (200 мг железа) на инъекцию.

Инъекция в венозный участок диализной системы

Препарат можно вводить во время сеанса гемодиализа непосредственно в венозный участок диализной системы при соблюдении тех же условий, что и для внутривенной инъекции.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к железо-сахарозному комплексу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- анемия, необусловленная дефицитом железа;
- наличие признаков перегрузки железом или врожденные нарушения процессов его утилизации;
- I триместр беременности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациентам с бронхиальной астмой, экземой, поливалентной аллергией, аллергическими реакциями на иные парентеральные препараты железа и лицам, имеющим низкую железосвязывающую способность сыворотки и/или дефицит фолиевой кислоты железа [III] гидроксид сахарозный комплекс следует назначать с осторожностью. Также осторожность требуется при введении препаратов железа пациентам с печеночной недостаточностью, с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями и лицам, у которых повышены показатели ферритина сыворотки крови в связи с тем, что парентерально вводимое железо может оказывать неблагоприятное действие при наличии бактериальной или вирусной инфекции.

Особые указания

Препарат должен назначаться только тем пациентам, у которых диагноз анемии подтвержден соответствующими лабораторными данными (например, результатами определения ферритина сыворотки или уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов и их параметров: среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците или средней концентрации гемоглобина в эритроците). Внутривенные препараты железа могут вызывать аллергические или анафилактикоидные реакции, которые могут быть потенциально опасными для жизни. В связи с этим в наличии должны иметься противоаллергические препараты, а также оборудование для проведения сердечно-легочной реанимации и соответствующих процедур. После предшествовавших неосложненных введений парентеральных комплексов железа также отмечались реакции гиперчувствительности. Пациенты должны находиться под постоянным медицинским контролем во время введения препарата и в течение не менее 30 минут после инъекции.

В связи с высоким риском развития аллергических реакций у пациентов с бронхиальной астмой, экземой, поливалентной аллергией, аллергическими реакциями на другие парентеральные препараты железа, препарат следует назначать с осторожностью.

Пациентам с нарушением функции печени парентеральное железо следует применять только после тщательной оценки соотношения риска и пользы. Пациентам с нарушением функции печени, когда перегрузка железом является провоцирующим фактором, не следует применять парентеральное железо. Для того чтобы избежать перегрузки железом, рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня железа в организме.

Парентеральное железо следует применять с осторожностью при наличии острой и хронической инфекции. Пациентам с бактериемией рекомендуется прекратить применение

препарата. У пациентов с хронической инфекцией следует провести оценку соотношения риска и пользы.

Следует избегать проникновения препарата в околовенозное пространство, поскольку это может привести к появлению боли, развитию воспаления и окрашиванию кожи в коричневый цвет. В случаях непреднамеренного проникновения препарата в околовенозное пространство лечение следует проводить в соответствии со стандартами медицинской практики.

Следует строго соблюдать скорость (при быстром введении препарата может снижаться артериальное давление) и время введения препарата, приводимое в разделе 4.2.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 20 мг/мл препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат не должен назначаться одновременно с лекарственными формами железа для приема внутрь, так как способствует уменьшению всасывания железа из желудочно-кишечного тракта. Лечение пероральными препаратами железа можно начинать не ранее, чем через 5 дней после последней инъекции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Умеренное количество данных по применению препарата, содержащего железо-сахарозный комплекс, беременными женщинами во II и III триместрах беременности не выявило каких-либо угроз для матери или новорожденного.

Однако, железа [III] гидроксид сахарозный комплекс следует применять во II и III триместрах беременности только когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение в I триместре беременности противопоказано.

Результаты исследований на животных не выявили прямых или опосредованных вредных воздействий на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

Лактация

Количество данных по выделению железа с грудным молоком человека после внутривенного введения железо-сахарозного комплекса ограничено. В рамках небольшого клинического исследования здоровые, кормящие грудью матери с дефицитом железа получали 100 мг железа в виде железо-сахарозного комплекса. Через 4 дня после лечения

содержание железа в грудном молоке не повышалось, и различия в сравнении с контрольной группой (n=5) не наблюдалось. Тем не менее, нельзя исключить тот факт, что железо из препарата может поступать новорожденному/младенцу с молоком матери, потому следует проводить оценку соотношения риска и пользы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о влиянии на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами не имеется. Однако при развитии таких симптомов, как головокружение, спутанность сознания и прочих (см. раздел 4.8.), пациенты должны воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения этих симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными лекарственными реакциями при применении препаратов железо-сахарозного комплекса являлись изменение вкусовых ощущений, снижение артериального давления, пирексия, озноб, реакции в месте введения, тошнота.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность; частота неизвестна – анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – нарушение вкусовых ощущений; нечасто – головная боль, головокружение, парестезия, гипестезия; редко – обморок, сонливость; частота неизвестна – сниженный уровень сознания, спутанность сознания, потеря сознания, тревога, тремор.

Нарушения со стороны сердца: редко – ощущение сердцебиения; частота неизвестна – брадикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение артериального давления, артериальная гипертензия; нечасто – гиперемия, флебит; частота неизвестна – сосудистый коллапс, тромбоз, тромбофлебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка; частота неизвестна – бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота; нечасто – рвота, боль в животе, диарея, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь; частота неизвестна – крапивница, эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – хроматурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – реакции в месте инъекции/инфузии*; нечасто – озноб, астения, утомляемость, периферические отеки, боль; редко – боль в груди, гипергидроз, пирексия; частота неизвестна – холодный пот, общее недомогание, бледность.

*Наиболее частые: боль в месте инъекции/инфузии, экстравазация в месте инъекции/инфузии, раздражение в месте инъекции/инфузии, реакция в месте инъекции/инфузии, изменение окрашивания кожи в месте инъекции/инфузии, кровоподтек в месте инъекции/инфузии, зуд в месте инъекции/инфузии.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение уровня ферритина в плазме крови; редко – повышение активности лактатдегидрогеназы в крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка может вызывать острую перегрузку железом, которая проявляется симптомами гемосидероза.

Лечение

При передозировке рекомендуется использовать симптоматические средства и, если необходимо, вещества, связывающие железо (хелаты), например, дефероксамин внутривенно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; препараты железа; парентеральные препараты железа.

Код АТХ: В03АС.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Активным компонентом препарата является железо-сахарозный комплекс, состоящий из ядра многоядерного гидроксида железа [III], окруженного большим количеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Средняя молекулярная масса этого комплекса примерно равна 43 кДа, что достаточно много для предотвращения выведения через почки. Структура многоядерного железосодержащего ядра сходна со структурой ядра белка ферритина – физиологического депо железа. Этот комплекс предназначен для создания управляемого источника утилизируемого железа для белков, отвечающих за транспорт и депонирование железа в организме (соответственно трансферрина и ферритина).

После внутривенного введения действующее вещество препарата диссоциирует; многоядерное железосодержащее ядро, входящее в состав данного комплекса, захватывается ретикулоэндотелиальной системой печени, селезенки и костного мозга. На следующем этапе железо используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих ферментов, либо хранится в печени в форме ферритина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Феррокинетика железо-сахарозного комплекса, меченного ^{52}Fe и ^{59}Fe , оценивалась у пациентов с анемией и хронической почечной недостаточностью. В течение первых 6–8 часов ^{52}Fe захватывался печенью, селезенкой и костным мозгом. Считается, что захват радиоактивной метки селезенкой, богатой макрофагами, является типичным для захвата железа ретикулоэндотелиальной системой.

После внутривенного введения однократной дозы препарата, содержащей 100 мг железа, здоровым добровольцам максимальные суммарные концентрации железа в сыворотке достигались через 10 минут после инъекции, при этом средняя концентрация составляла

538 $\mu\text{моль/л}$. Объем распределения центральной камеры полностью соответствовал объему плазмы (около 3 л).

Биотрансформация

После инъекции сахаразы по большей части распадается, а многоядерное железосодержащее ядро захватывается преимущественно ретикулоэндотелиальной системой печени, селезенки и костного мозга. Через 4 недели после введения утилизация железа эритроцитами составляет от 59 до 97 %.

Элиминация

Средняя молекулярная масса железо-сахарозного комплекса примерно равна 43 кДа, что достаточно много для предотвращения выведения через почки.

Выведение железа почками в первые 4 часа после инъекции дозы препарата, содержащей 100 мг железа, составляло менее 5 % от введенной дозы. Через 24 часа суммарная концентрация железа в сыворотке снижалась до уровня перед введением. Выведение сахаразы почками составляло около 75 % от введенной дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Несовместим с другими растворами для внутривенного введения и терапевтическими препаратами из-за риска преципитации и/или иного фармацевтического взаимодействия. Совместимость с контейнерами из иных материалов (полиэтилен и поливинилхлорид), за исключением стекла, не изучена.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в потребительской упаковке (в пачке) при температуре не выше 25 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 или 5 мл в ампулы из бесцветного стекла.

По 5 или 10 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной с пленкой полимерной или фольгой алюминиевой

лакированной, или без пленки полимерной и фольги алюминиевой лакированной, или в форме из картона с ячейками для укладки ампул.

По 1 или 5 контурных ячейковых упаковок или форм из картона по 5 ампул или по 1 контурной ячейковой упаковке или форме из картона по 10 ампул объемом 2 мл, или по 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок или форм из картона по 5 ампул объемом 5 мл вместе с инструкцией по применению и скарификатором ампульным или без него в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Любые остатки неиспользованного лекарственного препарата или его отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Препарат можно смешивать в одном шприце только со стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Трикомбия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.